

**ХАКИМОВ МАКСИМ СЕРГЕЕВИЧ**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ, КАЛИКСАРЕНОВ НА  
ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ  $\alpha$ -,  $\gamma$ -УРЕИДОАЦЕТАЛЕЙ С РЕЗОРЦИНОМ  
И ЕГО ПРОИЗВОДНЫМИ**

**02.00.03 – Органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата химических наук**

Работа выполнена в лаборатории Элементоорганического синтеза Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
Бурилов Александр Романович

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, член-корр. АН РТ  
Галкин Владимир Иванович

кандидат химических наук  
Русинов Геннадий Леонидович

**Ведущая организация:** Московский государственный университет  
им. М.В. Ломоносова, химический факультет

Защита диссертации состоится 2 декабря 2009 года в 10 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 022.005.01 при Учреждении Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал Института.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, Учреждение Российской академии наук Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН

Автореферат разослан 2 ноября 2009 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук

*И. Муратова*

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000620973

Р.Г. Муратова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и цель исследования.** Имидазол-2-оны и имидазолидин-2-оны являются важным классом гетероциклических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности, и представляют особый интерес в качестве базовых соединений для синтеза лекарственных препаратов. Различные производные имидазол-2-она являются антиоксидантами *in vivo* и входят в состав многих биологически активных соединений. Скелет имидазол-2-она входит в основу нуклеотидного антибиотика Nikkomycin X. Кроме того, имидазол-2-оны используются для исследования механизма регулирования глазного давления, как модуляторы протеингеназы C, проявляют антиконвульсионную активность. Производные имидазолидин-2-она, содержащие сульфоновую группу, были предложены в качестве препаратов для лечения диабета.

Одним из ключевых моментов в создании новых типов биологически активных соединений является разработка удобных методов их синтеза. Известно, что для синтеза гетероциклических соединений, в том числе и имидазол-2-онов, используются разнообразные азотосодержащие ацетали и альдегиды. В качестве примера можно привести образование производных имидазол-2-она при взаимодействии  $\alpha$ -аминокарбонильных соединений с изоцианатами, синтез изохинолинов по методу Померанца-Фрича и его многочисленные модификации. Кроме того, известно, что взаимодействие ацеталей и альдегидов с резорцином и его производными является основным методом синтеза каликс[4]резорцинов – перспективного класса макроциклических соединений. В то же время, в литературе имеются единичные примеры реакций ацеталей, содержащих мочевиный фрагмент, с различными нуклеофильными реагентами, несмотря на то, что эти ацетали являются перспективными исходными соединениями для синтеза как макро-, так и гетероциклических соединений. Таким образом, исследование реакции резорцина и его производных с уреидоацеталами является *важной и актуальной* задачей.

**Целью настоящей работы** являлось исследование реакции конденсации резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола с  $\alpha$ - и  $\gamma$ -уреидоацеталами, направленное на разработку новых методов синтеза гетероциклических и макроциклических соединений.

**Научная новизна.** Впервые исследованы реакции конденсации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -уреидоацеталей с резорцином, 2-метилрезорцином и пирогаллолом. Показано, что синтетический результат реакции существенно зависит от природы реагентов и экспериментальных условий. Впервые установлено, что взаимодействие резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола с различным образом замещенными производными 1-(2,2-диметоксизтил)мочевины приводит к образованию изомерных 4- и/или 5-арилзамещенных имидазолидин-2-онов. Показано, что на соотношение образующихся региоизомеров имидазолидин-2-онов существенное влияние оказывают условия реакции (растворитель, концентрация реагентов), а также структура исходных уреидоацеталей. Подобраны экспериментальные условия, позволяющие получать 5-арилзамещенные имидазолидин-2-оны в качестве основного продукта этой реакции. Обнаружена новая реакция имидазол-2-онов с резорцином, 2-метилрезорцином и пирогаллолом, с высокой региоселективностью позволяющая получать 5-арилзамещенные имидазолидин-2-оны. Взаимодействием 2-метилрезорцина с 1-(2,2-диэтоксизтил)-1-метил-3,3-диметилмочевиной в диоксане в присутствии трифторметансульфокислоты впервые получен имидазолидин-2-он, содержащий эндоцикличе-

ский ониеый атом азота. Найдено, что это соединение легко растворяется в воде, а водные растворы стабильны при длительном хранении. Установлено, что продуктом реакции 1-(4,4-дизтоксипутил)-3-фенилмочевины с 2-метилрезорцином является новый каликс[4]резорцин, несущий на нижнем «ободке» молекулы мочевиновые фрагменты.

**Практическая значимость работы.** В результате проведенных исследований разработан новый, одностадийный метод синтеза 5-арилзамещенных имидазолидин-2-онов на основе легкодоступных  $\alpha$ -уреидоацеталей и имидазол-2-онов. Впервые получен водорастворимый имидазолидин-2-он, содержащий эндоциклический ониеый атом азота. Получен новый представитель каликс[4]резорцинов, содержащий на нижнем ободке молекулы мочевиновые фрагменты. Легкость синтеза полученных соединений и широкий спектр биологической активности, присущий имидазолидин-2-онам, делает их перспективными полупродуктами в синтезе различных лекарственных препаратов.

**Апробация работы и публикации.** Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), XV всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 2008), XI школе-конференции по органической химии, посвященной 110-летию со дня рождения И. Я. Постовского (Екатеринбург, 2008). По материалам работы опубликованы 4 статьи в центральных российских научных журналах, 3 тезиса докладов российских и международных конференций.

**Работа выполнена** в лаборатории Элементоорганического синтеза Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН в соответствии с научным направлением 4.10 по государственной бюджетной теме Института "Молекулярный дизайн селективных циклофановых рецепторов и конструирование супрамолекулярных систем, обладающих ионофорными, каталитическими и сенсорными свойствами на основе амфифильных каликсаренов, дендримеров, полимеров, ионов металлов и ПАВ" (№ гос. регистрации 0120.0503493). Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 05-03-32136-а, 08-03-00512-а), и программой №7 ОХНМ РАН "Химия и физико-химия супрамолекулярных систем и атомных кластеров".

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 171 страницах, состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 156 наименований, содержит 35 рисунков, и приложение. В первой главе представлен литературный обзор, в котором рассмотрены реакции аминокеталей с различными нуклеофильными реагентами, направленные на синтез гетеро- и макроциклических соединений. Во второй главе представлены результаты собственных исследований реакции конденсации резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола с  $\alpha$ - и  $\gamma$ -уреидоацеталами. В третьей главе представлена экспериментальная часть проведенных исследований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследования, проведенные ранее в нашей лаборатории, показали, что направление реакции конденсации резорцина и его производных с азотосодержащими ацеталами зависит от природы заместителей и атомов азота, от условий проведения реакции, и может приводить к образованию алифатических полифенолов, содержащих 2

ИМ. Н.И. ЛОСЬЕВ



резорциновых фрагмента, и макроциклических соединений – каликс[4]резорцинов. Продолжая работы в этом направлении, для нас представляло интерес исследовать реакцию конденсации производных резорцина с ацетальми, содержащими уреидный фрагмент. С учетом имеющихся экспериментальных данных мы предположили, что в реакциях конденсации производных резорцина с  $\alpha$ -уреидоацетальми будут образовываться новые каликс[4]резорцины, содержащие на нижнем «обода» молекулы уреидные фрагменты, либо соединения, содержащие диарилметановый фрагмент. С другой стороны, согласно литературным данным,  $\alpha$ -уреидоацетали в водных растворах кислот циклизуются с образованием производных имидазол-2-она.

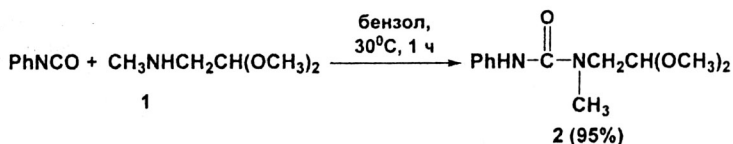
Таким образом, представляло интерес изучить реакцию конденсации резорцина и его производных с уреидоацетальми с целью выяснения возможности её использования для синтеза гетероциклических и макроциклических соединений. В рамках поставленной задачи было важно установить влияние структуры используемых уреидоацеталей, резорцинов, а также экспериментальных условий на синтетический результат этой реакции.

## 1. Взаимодействие $\alpha$ -уреидоацеталей с резорцином и его производными.

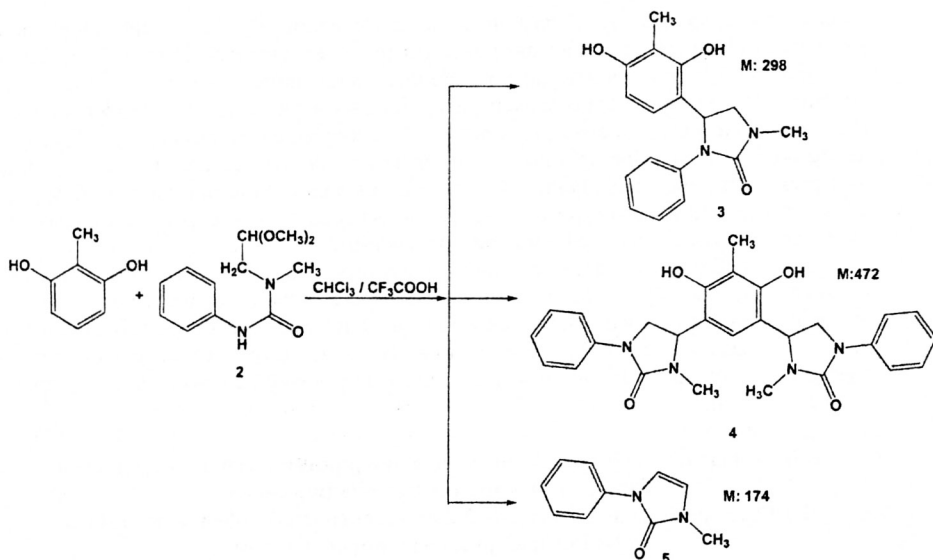
### Синтез 4- и 5-арилимидазолидин-2-онов

#### 1.1 Взаимодействие 1-метил-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-фенилмочевины с 2-метилрезорцином и пирогаллолом

На первом этапе были исследованы реакции  $\alpha$ -уреидоацеталей с резорцином и его производными. С этой целью взаимодействием  $\alpha$ -аминоацетала (1) с фенилизотиоцианатом было получено с высоким выходом  $\alpha$ -уреидоацеталь (2).

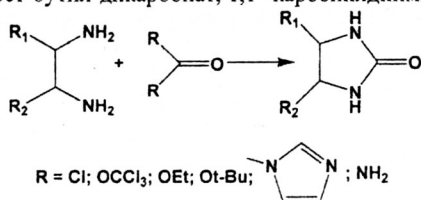


Найдено, что реакция соединения (2) с 2-метилрезорцином при соотношении реагентов 1:1 в хлороформе в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты протекает неоднозначно и приводит к образованию нескольких продуктов. С целью установления структуры образующихся соединений, была проанализирована реакционная смесь с использованием данных масс-спектрометрии высокого разрешения. В масс-спектрах наблюдали три пика с массами 174, 298 и 412. С учетом данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  нам удалось отнести пики с массами 298 и 412 молекулярным ионам гетероциклических соединений (3) и (4) – производным имидазолидин-2-она, а пик с массой 174 мог принадлежать как молекулярному иону соединения (5), так и осколочному иону, образовавшемуся при распаде соединений (3) и (4).



Анализ реакционной смеси методом ТСХ показал, что в ней присутствуют три продукта. Таким образом, пик с массой 174 был приписан молекулярному иону соединения (4). Методом колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента смеси гептан: этилацетат в соотношении 1 : 4 было выделено соединение (3), являющееся основным продуктом этой реакции. Строение соединения (3) было доказано данными ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, состав подтвержден элементным анализом.

Обзор литературных данных показал, что гетероциклические соединения, содержащие в цикле мочевиный фрагмент, являются важным классом соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности. В частности структурный фрагмент имидазолидин-2-она, входит в состав биотина, являющегося одним из самых сильных физиологических средств, необходимых для нормального состояния высших животных и человека. Различные производные имидазолидин-2-она проявляют антиконвульсионное, а так же седативное действие, кроме того, некоторые представители класса имидазолидин-2-онов являются ингибиторами фосфодиэстеразы и могут быть использованы в качестве антидепрессантов. Синтез производных имидазолидин-2-она, согласно литературным данным, осуществляется путем конденсации этилендиаминов с такими реагентами, как фосген, бис(трихлорметил)карбонат, диэтилкарбонат, ди-трет-бутил-дикарбонат, 1,1'-карбонилдиимидазол, мочевины.



Трудность проведения вышеупомянутых синтезов сводится к малой доступности диаминосоединений, имеющих аминогруппы в вицинальном положении. Таким образом, обнаруженная нами реакция уреидоацетала (2) с 2-метилрезорцином является весьма перспективным методом синтеза арилзамещенных производных имидазолидин-2-она.

Для объяснения образования гетероциклических соединений нами была предложена следующая общая схема взаимодействия  $\alpha$ -уреидоацеталей (А) с резорцином и его производными, согласно которой, первоначально образующийся карбкатион (Б) взаимодействует с молекулой резорцина или его производными с образованием промежуточного соединения (В) (схема 1). Последующий отрыв алкокси-аниона и внутримолекулярная атака образовавшегося карбкатиона (Г) по амидному атому азота приводит к образованию замещенного имидазолидин-2-она (Д).

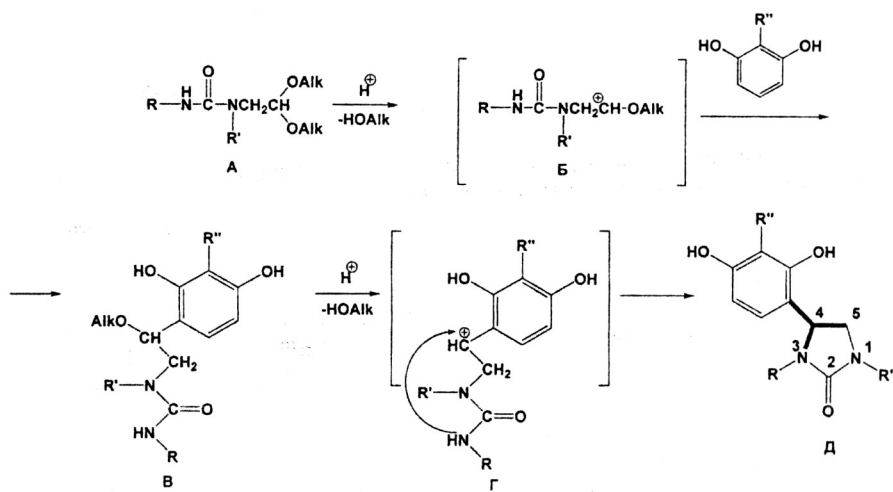
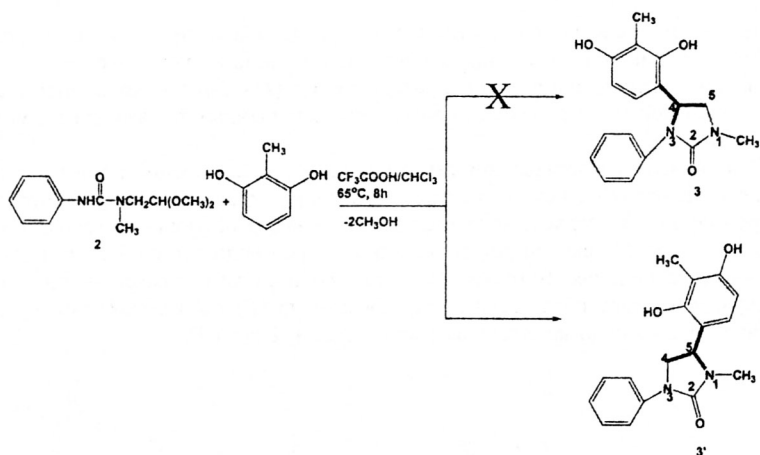
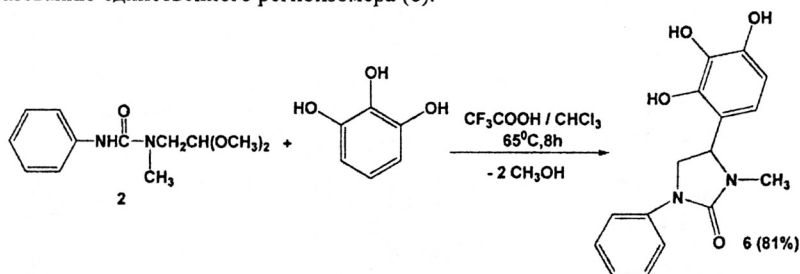


Схема 1

В соответствии с приведенной схемой, в результате реакции 2-метилрезорцина с уреидоацеталем (2) следовало бы ожидать образования 4-арилзамещенного имидазолидин-2-она. Для точного установления структуры продукта данной реакции были проведены ЯМР (HSQC, HMBC) эксперименты. Наличие в HMBC-спектре кросс-пика между  $CH_3N$ -группой и углеродом метиновой группы и отсутствие кросс-пика с углеродом метиленовой группы указывает на присоединение 2-метилрезорцина не в положение 4, а в положение 5 гетероциклического кольца. Таким образом, продуктом реакции уреидоацетала (2) с 2-метилрезорцином является не 4-арилзамещенный имидазолидин (3), а 5-арилзамещенный имидазолидин (3').



Реакция более нуклеофильного пирогаллола с уреидоацеталем (2) приводит к образованию единственного региоизомера (6).



Установить положение арильного заместителя в гетероциклическом кольце соединения (6) нам удалось методом РСА (рис. 1). Полученные результаты позволяют сделать однозначный вывод о нахождении арильного заместителя не в четвертом, как следует из предложенной выше (схема 1), а в пятом положении гетероциклического кольца.

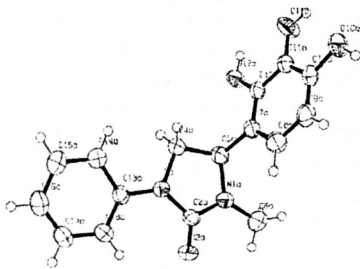


Рис. 1 Геометрия молекулы (6) в кристалле

Таким образом, реакция уреидоацетала (2) с 2-метилрезорцином и пирогаллолом протекает вопреки первоначально предложенной нами схеме, и с высокой степенью региоселективности приводит к образованию не 4-, а 5-арилзамещенных производных имидазолидин-2-она. В связи с этим возникла необходимость уточнения схемы данной реакции.

Мы предположили, что 5-арилзамещенные имидазолидин-2-оны могут образоваться в результате двух стадийной реакции. На первом этапе, как мы предполагаем, происходит внутримолекулярная гетероциклизация α-уреидоацетала (А) с образованием имидазол-2-она (Б), который взаимодействует с резорцином

и его производными с образованием конечного гетероцикла (В), содержащего арильный заместитель в положении 5 (схема 2).

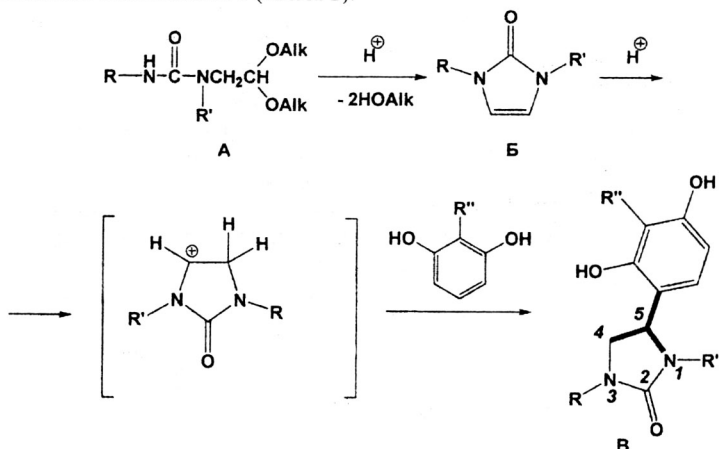
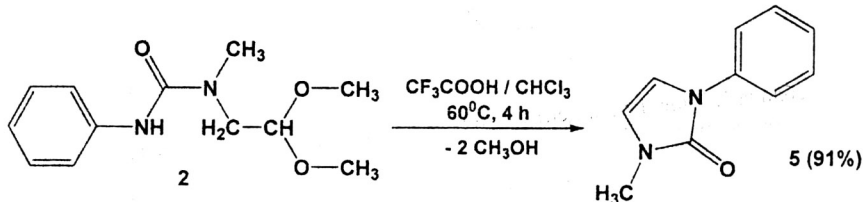
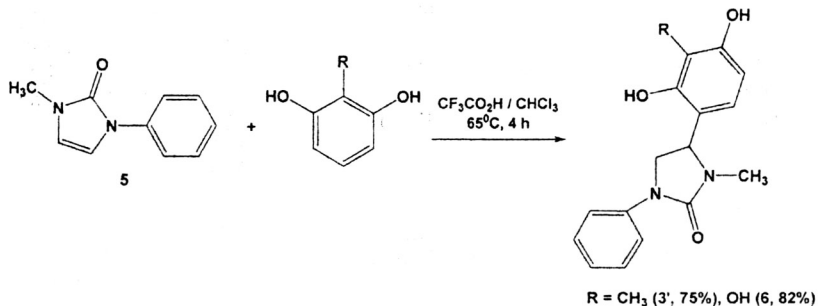


Схема 2

С целью установления возможности циклизации соединения (2) в условиях реакции нами была проведена модельная реакция и показано, что её продуктом является имидазол-2-он (5).



Нами впервые установлено, что имидазол-2-он (5) вступает в реакцию с 2-метилрезорцином, пирогаллолом с образованием только одного региоизомера (3'), (6), образование 4-замещенных продуктов при этом не наблюдалось.



Таким образом, полученные данные подтверждают наше предположение о протекании реакции уреидоацетала (2) с 2-метилрезорцином и пирогаллолом через промежуточное образование имидазол-2-она (схема 2).

### 1.2 Влияние экспериментальных условий на образование производных имидазолидин-2-она

Дальнейшие исследования показали, что региоселективность реакции  $\alpha$ -уреидоацеталей с производными резорцина можно регулировать, варьируя растворитель, концентрацию реагентов, а так же природу заместителя у атомов азота. Влияние экспериментальных условий на синтетический результат данной реакции представлены в таблице 1. Соотношение изомеров определялось путем сравнения интенсивностей сигналов протонов, относящихся к соединениям (3') и (3) в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  для смесей этих изомеров. К сожалению, попытки выделить соединение (3) в индивидуальном виде успехом не увенчались.

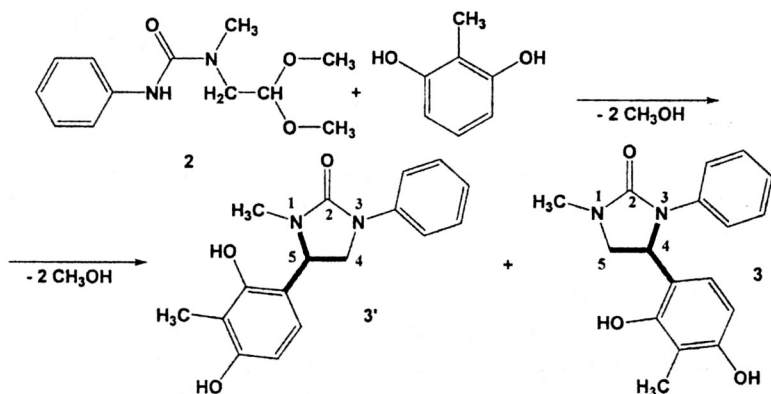


Таблица 1. Влияние концентрации реагентов, природы растворителя на соотношение региоизомеров (3', 3)

№	Условия проведения реакции (растворитель/катализатор, температура, время проведения реакции)	Массовая концентрация реагентов (%)	Соотношение образующихся изомеров (3': 3)
1	$\text{CHCl}_3/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , $65^\circ\text{C}$ , 4 час.	10	1 : 0
2	$\text{CHCl}_3/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , $65^\circ\text{C}$ , 7 час.	40	1,5 : 1
3	$\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ , $65^\circ\text{C}$ , 3 час.	15	1,3 : 1
4	$\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ , $65^\circ\text{C}$ , 3 час.	7	1,3 : 1

Из таблицы 1 следует, что реакция 2-метилрезорцина с уреидоацеталем (2) в водном растворе серной кислоты независимо от концентрации реагентов, приводит к образованию двух региоизомеров (3, 3'). Эти изомеры образуются при проведении данной реакции в хлороформе, при повышении концентрации реагентов в 4 раза. В тоже время уменьшение концентрации раствора и использовании в качестве растворителя хлороформа позволяет селективно получать только один региоизомер (3').

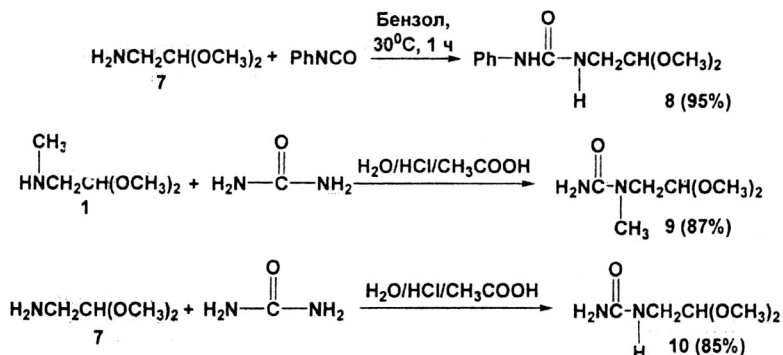
Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что реакция уреидоацетала (2) с 2-метилрезорцином может протекать по двум конкури-



рующим направлениям (схемы 1, 2), приводящим к образованию либо 4-, либо 5-арилзамещенных имидазолидин-2-онов, а регулировать соотношение образующихся региоизомеров можно путем изменения условий реакции, таких, как концентрация реагентов, и используемый растворитель.

### 1.3 Влияние структуры используемых $\alpha$ -уреидоацеталей на образование производных имидазолидин-2-она

С целью изучения влияния заместителей в  $\alpha$ -уреидоацеталах на образование 4- или 5-арилзамещенных имидазолидин-2-онов в реакциях с резорцином и его производными нами были синтезированы  $\alpha$ -уреидоацетали (8-10), содержащие различные заместители у атомов азота.



Синтезированные  $\alpha$ -уреидоацетали были вовлечены в реакцию с 2-метилрезорцином и пирогаллолом. Полученные результаты представлены в таблице 2. Анализ экспериментальных данных позволяет сделать вывод, что наличие заместителей у атомов азота способствует образованию 5-арилзамещенных имидазолидин-2-онов в соответствии со схемой 2, вероятно, благодаря увеличению скорости мономолекулярной циклизации  $\alpha$ -уреидоацетала, при отсутствии же заместителя у одного из атомов азота доля 4-арилзамещенного продукта резко возрастает, что свидетельствует о протекании реакции сразу по обоим предложенным нами схемам.

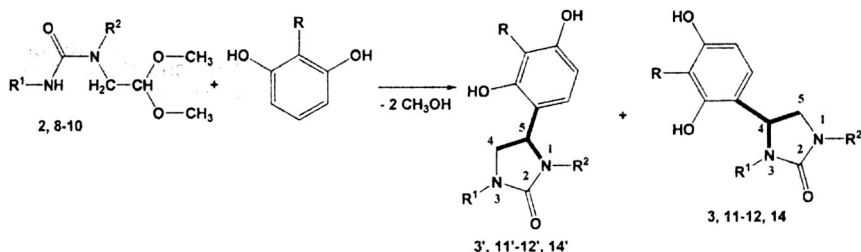


Таблица 2. Влияние природы заместителей у атомов азота на синтетический результат реакции уреидоацеталей с производными резорцина

№ образующихся изомеров 5-арилзамещенный, 4-арилзамещенный	Условия проведения реакции (растворитель/ катализатор, температура, время проведе- ния реакции)	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Соотношение обра- зующихся изомеров ( 5-арилзамещенный : 4-арилзамещенный)
3', 3	CHCl <sub>3</sub> /CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 65 <sup>0</sup> C, 4 час.	CH <sub>3</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>	1 : 0
11', 11	CHCl <sub>3</sub> /CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 65 <sup>0</sup> C, 4 час.	CH <sub>3</sub>	Ph	H	1,4 : 1
12', 12	CHCl <sub>3</sub> /CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 65 <sup>0</sup> C, 4 час.	OH	Ph	H	1,5 : 1
11', 11	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 65 <sup>0</sup> C, 3 час	CH <sub>3</sub>	Ph	H	1 : 1
12', 12	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 65 <sup>0</sup> C, 3 час	OH	Ph	H	1 : 1
14', 14	CHCl <sub>3</sub> /CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 65 <sup>0</sup> C, 4 час.	OH	H	CH <sub>3</sub>	1,3 : 1

Образование только 5-арилзамещенных изомеров во всех перечисленных случаях достигается путем проведения реакции уреидоацеталей с производными резорцина в 2 этапа: первоначальной циклизации уреидоацетала и последующим взаимодействием образующегося в этих условиях соответствующего имидазол-2-она с ароматическим нуклеофилом. Экспериментальные условия и выход имидазол-2-онов, 5-арилзамещенных региоизомеров представлены в таблице 3.

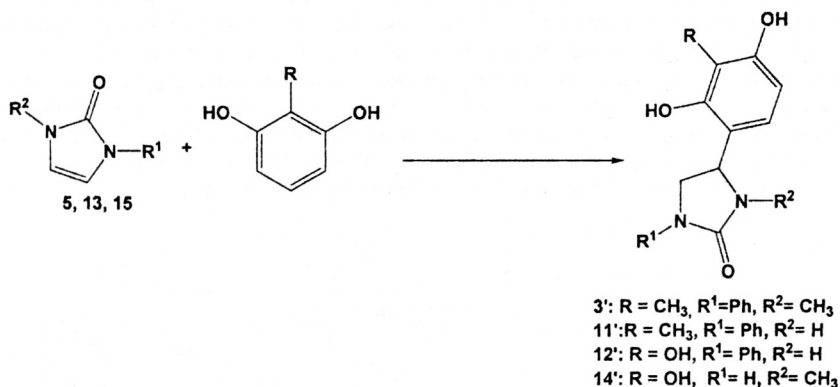
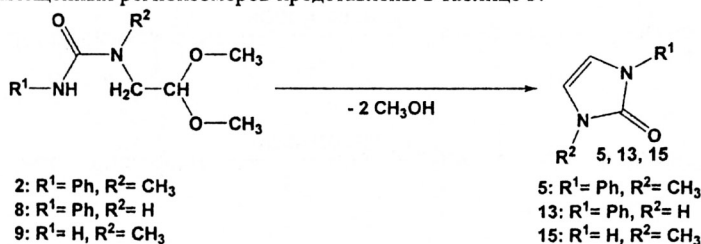
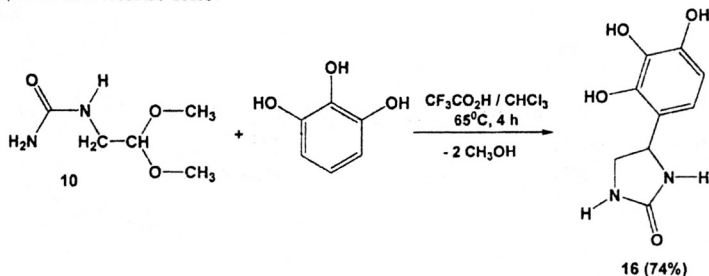


Таблица 3. Экспериментальные условия и выход имидазол-2-онов, 5-арилзамещенных региоизомеров.

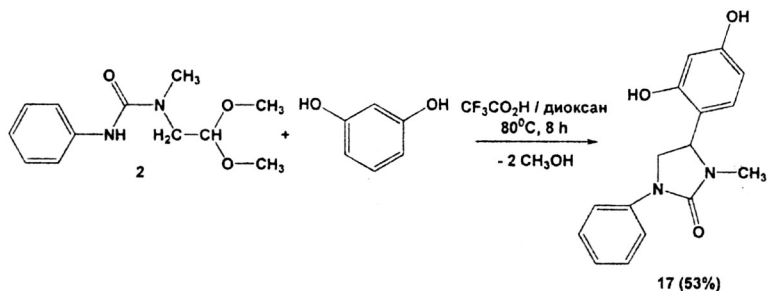
№ соединения	Условия проведения реакции (растворитель/катализатор, температура, время проведения реакции)	Выход продукта, %
5	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 65 <sup>0</sup> C, 3 час	82
13	CHCl <sub>3</sub> /CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 65 <sup>0</sup> C, 4 час.	89
13	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 65 <sup>0</sup> C, 3 час	86
15	CHCl <sub>3</sub> /CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 65 <sup>0</sup> C, 4 час.	87
3'	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 65 <sup>0</sup> C, 3 час	82
11'	CHCl <sub>3</sub> /CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 65 <sup>0</sup> C, 4 час.	74
11'	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 65 <sup>0</sup> C, 3 час	70
12'	CHCl <sub>3</sub> /CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 65 <sup>0</sup> C, 4 час.	81
12'	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 65 <sup>0</sup> C, 3 час	79
14'	CHCl <sub>3</sub> /CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 65 <sup>0</sup> C, 4 час.	87

Взаимодействие пирогаллола с уреидоацеталем (10), привело к образованию единственного продукта (16), поскольку в данном случае наличие изомерного имидазолидин-2-она исключено.



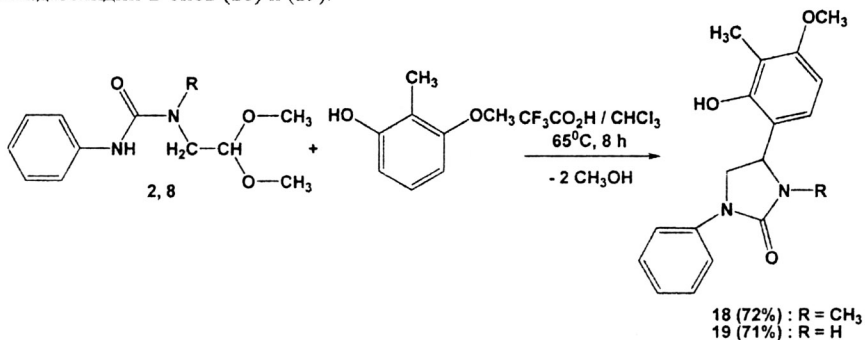
#### 1.4 Влияние структуры используемого резорцина на образование производных имидазолидин-2-она

Изучение влияния структуры резорцина на протекание реакции с уреидоацеталами также было важным для уверенного прогнозирования её синтетического результата. В вышеприведенных реакциях в качестве нуклеофильных реагентов использовались 2-метилрезорцин и пирогаллол, при этом следует отметить, что в случае пирогаллола реакция протекает с большими выходами. При использовании в качестве нуклеофила в реакции с уреидоацеталем (2) самого резорцина получить соответствующий имидазолидин-2-он (17) удастся только в диоксане при длительном кипячении.

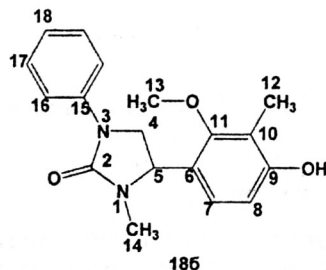
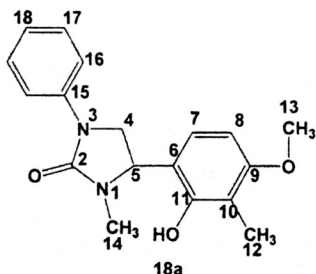


Следует также отметить, что взаимодействие пирокатехина с уреидоацеталем (2) в тех же условиях не приводит к образованию соответствующего имидазолидин-2-она.

Расширяя круг нуклеофильных агентов, мы синтезировали и ввели в реакцию с уреидоацеталами (2) и (8) 1,2,3-триметоксibenзол, 1,3-диметокси-2-метилбензол и 1-метокси-3-гидрокси-2-метилбензол. Было обнаружено, что полностью метилированные гидроксибензолы не вступают в реакцию с уреидоацеталами. Из реакционной смеси были выделены образующиеся в этих условиях имидазол-2-оны и исходные метиловые эфиры пирогаллола и 2-метилрезорцина. В то же время 1-метокси-3-гидрокси-2-метилбензол взаимодействует с уреидоацеталами (2) и (8) с образованием имидазолидин-2-онов (18) и (19).



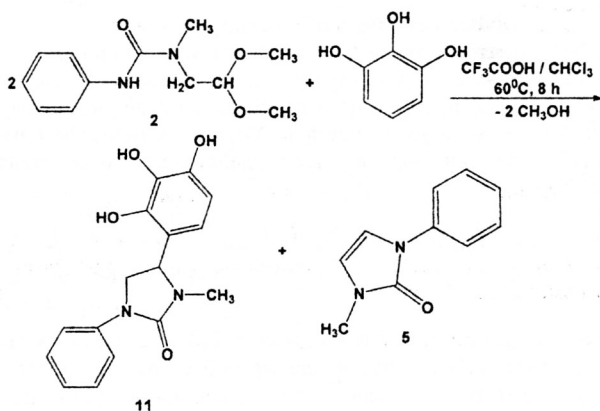
Поскольку в этой реакции возможно образование двух изомерных продуктов (18a) и (18b), а имеющиеся спектральные данные не позволяли сделать однозначный выбор в пользу одного из изомеров, для точного установления структуры соединения (18) были проведены ЯМР (HSQC, HMBC) эксперименты. Наличие в HMBC спектре кросс-пика между гидроксильной группой и атомом C<sup>6</sup> и отсутствие кросс-пика атома C<sup>6</sup> с протонами HC<sup>13</sup> метильной группы указывает на присоединение 1-метокси-2-метил-3-гидроксибензола в орто-положение относительно гидроксильной группы, что соответствует структуре (18a).



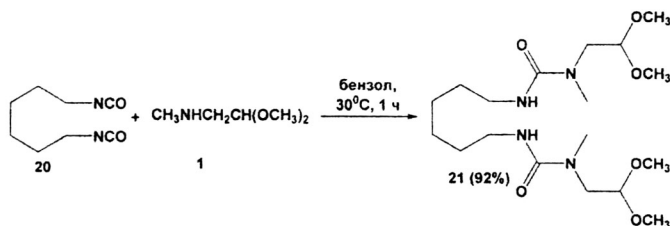
Таким образом, согласно полученным результатам, увеличение нуклеофильности фенола способствует протеканию реакции  $\alpha$ -уреидоацеталей с производными резорцина, а наличие свободных гидроксильных групп является необходимым условием для протекания реакции присоединения резорцина по двойной связи гетероцикла и образования имидазолидин-2-она.

### 1.5 Взаимодействие резорцина и его производных с бифункциональными уреидоацетальми

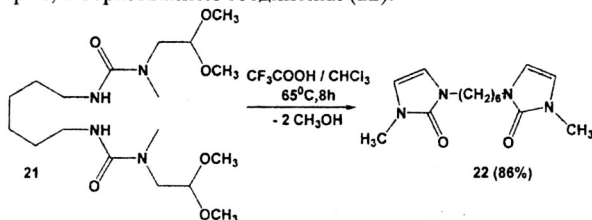
С целью синтеза соединения, содержащего два гетероциклических фрагмента (4), была осуществлена реакция пирогаллола с двукратным избытком уреидоацетала (2). Однако продуктами этой реакции оказались соединение (6) и имидазол-2-он (5), при этом условия реакции, такие, как температура, время проведения реакции, а также используемый растворитель, не оказывают влияния на ее синтетический результат:



Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о дезактивации ароматического ядра резорцина при наличии в нем гетероциклического заместителя. В связи с этим, для получения соединения содержащего два гетероциклических фрагмента, нами был синтезирован биуреидоацеталь (21) взаимодействием aminoацетала (1) с диизоцианатом (20).



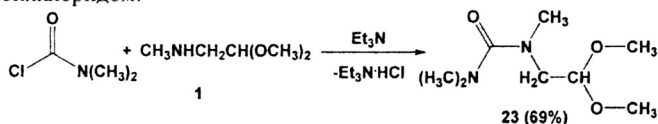
Биуреидоацеталь (**21**) в присутствии трифторуксусной кислоты гетероциклизуется в хлороформе, с образованием соединения (**22**):



Однако взаимодействие биуреидоацетала (**21**) и соединения (**22**) с пирогаллолом и 2-метилрезорцином не привело к образованию соответствующих производных имидазолидин-2-она. В реакционной смеси, согласно данным спектрального анализа, присутствовал в небольших количествах ожидаемый продукт, наряду с неидентифицируемыми примесями и исходными соединениями, однако попытки выделить его в индивидуальном состоянии не увенчались успехом.

### 1.6 Взаимодействие 2-метилрезорцина с 1-(2,2-диэтокситил)-1-метил-3,3-диметилмочевинной

С целью исключить циклизацию уреидоацетала, и таким образом, осуществить синтез каликс[4]резорцинарена, несущего на нижнем ободе молекулы мочевиные фрагменты, нами был получен уреидоацеталь (**23**), содержащий третичный атом азота. Соединение (**23**) было синтезировано взаимодействием aminoацетала (**1**) с диметилкарбомоилхлоридом.



Однако оказалось, что взаимодействие соединения (**23**) с 2-метилрезорцином в присутствии трифторметансульфокислоты приводит к образованию представителя нового класса гетероциклических соединений - имидазолидин-2-она (**24**), несущего положительный заряд на атоме азота.



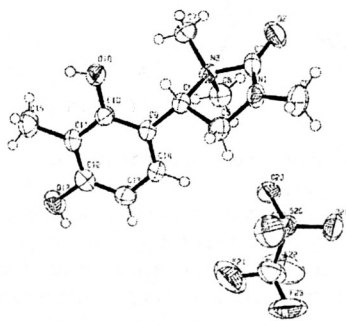
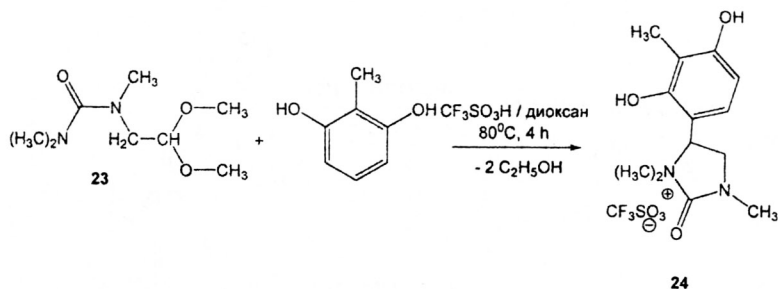


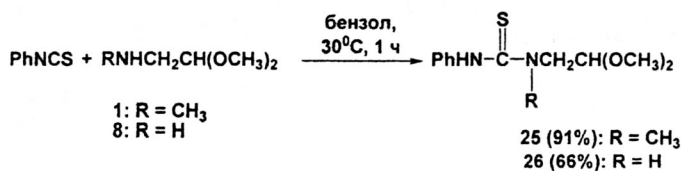
Рис. 2 Геометрия молекулы (24) в кристалле.

Структура полученного соединения была подтверждена данными ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-спектроскопии. Строение соединения (24) было также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Согласно данным РСА, арильный заместитель в соединении (24) находится в положении 4 гетероциклического кольца. Это позволяет предположить, что в данном случае образование непредельного гетероцикла в ходе реакции не происходит, и реакция протекает согласно первоначально предложенной нами схеме 1.

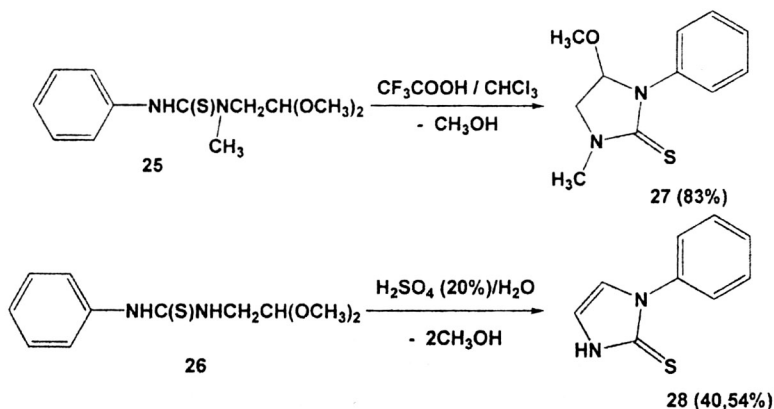
Одним из интересных свойств этого нового гетероцикла является его высокая растворимость в воде и стабильность водных растворов при длительном выдерживании.

## 2. Взаимодействие резорцина и его производных с α-тиоуреидоацетальми

Из литературы известно, что многие производные имидазолидин-2-тиона играют важную роль в синтезе различных лекарственных препаратов. В связи с этим представляло интерес изучить взаимодействие тиоуреидоацеталей с резорцином и его производными. С этой целью нами был осуществлен синтез тиоуреидоацеталей (25) и (26).



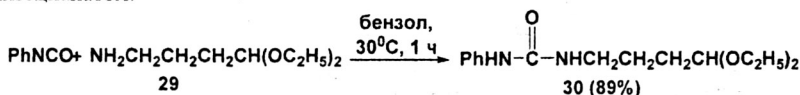
Показано, что тиоуреидоацеталь (25) в стандартных условиях образования производных имидазол-2-она, образует имидазолидин-2-тион (27), а аналогичный по строению тиоуреидоацеталь (26) образует имидазол-2-тион (28) лишь в 25%-ном растворе серной кислоты. При этом ни сами тиоуреидоацетали (25) и (26), ни гетероциклы (27) и (28) не вступают в реакцию с производными резорцина.



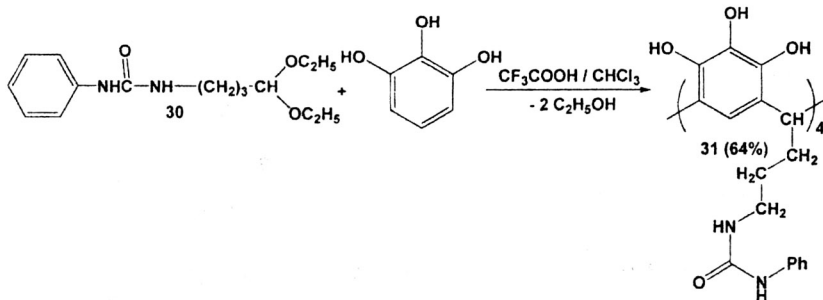
### 3. Взаимодействие $\gamma$ -уреидоацеталей с резорцином и его производными.

#### Синтез каликс[4]резорцинов

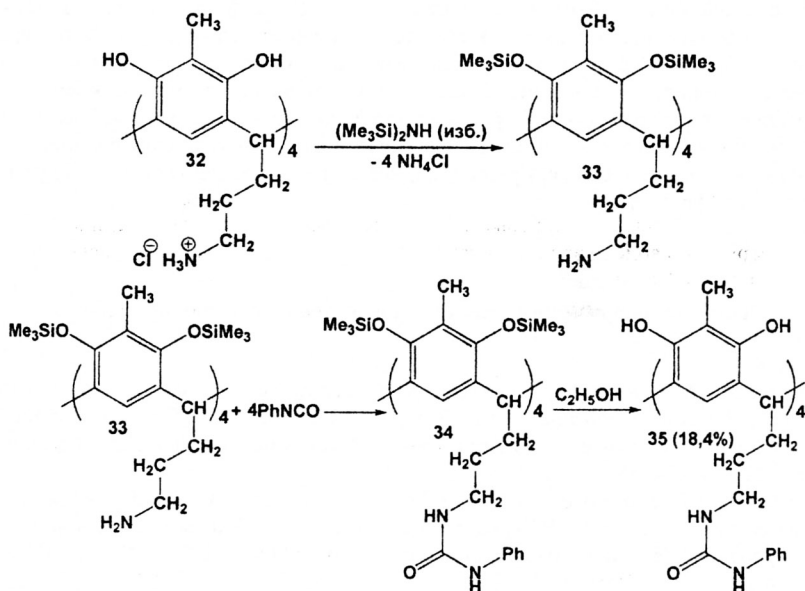
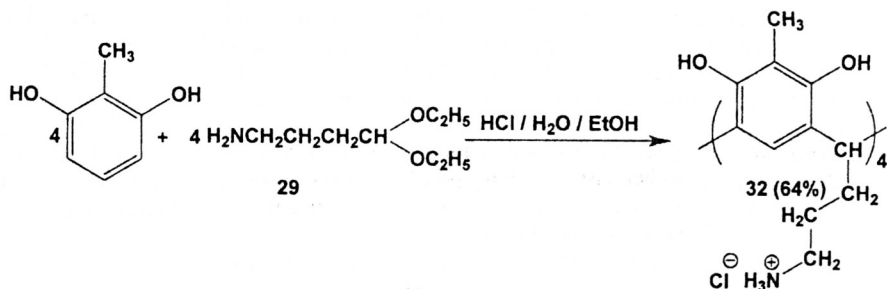
Продолжая изучение реакции уреидоацеталей с производными резорцина, предстояло выяснить влияние длины спейсера между ацетальным и уреидным фрагментом в молекуле уреидоацетала на протекание этой реакции. С этой целью нами был синтезирован уреидоацеталь (30), содержащий три метиленовые группы между ацетальным и мочевиным фрагментом, взаимодействием  $\gamma$ -аминоацетала (29) с фенилизотиоцианатом.



Найдено, что взаимодействие  $\gamma$ -уреидоацетала (30) с пирогаллолом в хлороформе, в присутствии трифторуксусной кислоты, приводит к образованию нового каликс[4]резорцина (31), содержащего на нижнем «ободке» молекулы четыре уреидных фрагмента.



Соединение аналогичной структуры (35) было получено встречным синтезом, включающим ряд стадий: реакцией 2-метилрезорцина с ацеталем (29) в водно-спиртовом растворе соляной кислоты, силилированием полученного каликс[4]резорцина (32), последующим взаимодействием силилированного каликс[4]резорцина (33) с фенилизотиоцианатом в бензоле и метанолизом полученного соединения (34).



Строение и состав полученных соединений подтвержден данными ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Таким образом, можно сделать вывод, что образование производных имидазолидин-2-она в реакциях с резорцином и его производными характерно лишь для  $\alpha$ -уреидоацеталей, а с увеличением расстояния между мочевиным и ацетальным фрагментами основными продуктами этой реакции становятся соответствующие каликс[4]резорцины.

#### Основные результаты и выводы

1. Впервые проведено исследование реакции конденсации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -уреидоацеталей с резорцином, 2-метилрезорцином и пирогаллолом. Показано, что направление реакции и тип образующихся продуктов существенно зависит от природы реагентов и экспериментальных условий.

2. Взаимодействие резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола с 1-метил-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-фенилмочевинной, 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-фенилмочевинной, 1-метил-1-(2,2-диметоксиэтил)мочевинной и 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевинной приводит к образованию региоизомеров: 4- и/или 5-арилзамещенных имидазолидин-2-онов.
3. Установлено, что на образование региоизомеров имидазолидин-2-онов, в реакции α-уреидоацеталей с 2-метилрезорцином, пирогаллолом, существенное влияние оказывают как условия реакции (растворитель, концентрация реагентов), так и структура исходных уреидоацеталей.
4. Разработан одностадийный метод синтеза 5-арилзамещенных имидазолидин-2-онов, базирующийся на новой региоселективной реакции имидазол-2-онов с резорцином и его производными.
5. Взаимодействие 2-метилрезорцина с 1-(2,2-диэтоксизтил)-1-метил-3,3-диметилмочевинной в диоксане в присутствии трифторметансульфокислоты приводит к образованию первого представителя класса имидазолидин-2-онов, содержащего эндоциклический оиевый атом азота. Показано, что это соединение легко растворяется в воде, а водные растворы стабильны при длительном хранении.
6. Реакция 1-(4,4-диэтоксизтил)-3-фенилмочевинной с пирогаллолом приводит к образованию нового каликс[4]резорцина, несущего на нижнем ободе молекулы мочевиновые фрагменты.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

### **Статьи**

1. Khakimov, M.S. *Reaction of resorcin and its derivatives with imidazol-2-on – a new method synthesis of imidazolidin-2-ons* [Text]/ M.S.Khakimov, A.S.Gazizov, A.R.Burilov, M.A.Pudovik, V.V.Syakaev, D.B.Krivolapov, A.I.Kononov // Mendeleev Commun. – 2008. – № 1. – P. 54-55.
2. Бурилов, А.Р. *Взаимодействие 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевинной с пирогаллолом* [Текст]/ А.Р.Бурилов, А.С.Газизов, М.С.Хакимов, Н.И.Харитонов, М.А.Пудовик, А.И.Коновалов// Журн. общ. химии. – 2008. – Т.78. – № 12. – С. 2065–2066.
3. Газизов, А.С. *Синтез имидазолидинона с аммониевым атомом азота в цикле* [Текст]/ А.С.Газизов, М.С.Хакимов, А.Р.Бурилов, М.А.Пудовик, Д.Б.Криволапов, И.А.Литвинов, А.И.Коновалов// Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 1. – С. 235-237.
4. Хакимов, М.С. *Реакция резорцина и его производных с мочевиноацеталами* [Текст]/ М.С.Хакимов, А.С.Газизов, А.Р.Бурилов, М.А.Пудовик, А.И.Коновалов// Журн. общ. химии, 2009. – Т.79. – № 6. – С. 991–994.

### **Тезисы докладов:**

1. Хакимов, М.С. *Реакции резорцина и его производных с уреидоацеталами – новый метод синтеза гетероциклических соединений* [Текст]/ Хакимов М.С., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Коновалов А.И.// Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Москва – 2007. – Т. 5. – С. 227.
2. Хакимов, М.С. *Реакция резорцина и его производных с мочевиноацеталами* [Текст]/ М.С. Хакимов, А.С.Газизов, А.Р.Бурилов, М.А.Пудовик, А.И.Коновалов// Те-

зисы докладов XV всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем», Яльчик. – 2008. – С. 255.

3. Газизов, А.С. *Исследование реакции резорцина и его производных с азотсодержащими ацетальными и альдегидными* [Текст] / Газизов А.С., Бурилов А.Р., Харитонов Н.И., Хакимов М.С., Пудовик М.А., Коновалов А.И. // Тезисы докладов XI школы-конференции по органической химии, Екатеринбург. – 2008. – С. 60.

Соискатель



М.С. Хакимов





*Отпечатано в ООО «Печатный двор».  
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207  
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.  
Лицензия ЦД №7-0215 от 01.11.2001 г.  
Выдана Поволжским межрегиональным  
территориальным управлением МПТР РФ.  
Подписано в печать 30.10.2009 г. Усл. п.л 1,3  
Заказ № К-6784. Тираж 120 экз. Формат 60х84 1/16.  
Бумага офсетная. Печать - ризография.*

